

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UER PITIE - SALPETRIERE

UNIVERSITE PARIS VI

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Anne Marie GILLET

NEE LE 27 AOUT 1937 A NEUILLY - 92 -

Présentée et soutenue publiquement le 15 Novembre 1971

5 - 6 DIMETHYLBENZIMIDAZOLE - COBAMINE COENZYME
EN MEDECINE SPORTIVE.

PRESIDENT : MONSIEUR D.J. DUCHE, PROFESSEUR.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UER PITIE - SALPETRIERE

UNIVERSITE PARIS VI

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Anne Marie GILLET

NEE LE 27 AOUT 1937 A NEUILLY - 92 -

Présentée et soutenue publiquement le 15 Novembre 1971

5 - 6 DIMETHYLBENZIMIDAZOLE - COBAMINE COENZYME
EN MEDECINE SPORTIVE.

PRESIDENT : MONSIEUR D.J. DUCHE, PROFESSEUR.



A MON PERE

A MA MERE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556015_0009

A MES SOEURS

A MON BEAU-FRERE

A MON NEVEU

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

D.J. DUCHE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAILLEY-BERT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PLAS .

ET A TOUS MES MAITRES .

A Monsieur le Docteur J.F.ESPINAS

A Monsieur J.C. CARRIC

A Monsieur M.E. MUNLLO

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. TALBOT

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR S. MASSON

A MONSIEUR LE DOCTEUR Y. AUROUSSEAU

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. MENDY

ET A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDEE POUR CET OUVRAGE .

PLAN GENERAL

BASES BIOCHIMIQUES

- I - Formules des facteurs B₁₂ et du 5' da B₁₂
- II - Mode d'action
- III - da B₁₂ ou D.B.C. et groupements méthyle
 - groupements méthyle et physiologie musculaire
- IV - Absorption B₁₂ et facteurs B₁₂
- V - Le problème de la " trappe de l'acide folique".

EXPERIMENTATION

I - INTRODUCTION

Description de la population

- 1 - âge
- 2 - entraînement sportif
- 3 - sexe

II - MODALITES EXPERIMENTALES

A- Etude clinique

Liste des critères choisis

B- Etude Biologique :

Liste des critères choisis .

III - RESULTATS EXPERIMENTAUX

- Tableaux de l'expérimentation
- Etude des résultats cliniques
- Etude des résultats biologiques .

IV- ESSAI DE SYNTHÈSE .

CONCLUSIONS .

BASES BIOCHIMIQUES .

Il a fallu une dizaine d'années pour que le

5 - 6 Diméthylbenzimidazole - Cobamine Coenzyme
ou Dibencozide ou D.B.C.

ou Coenzyme B₁₂

ou 5' - deoxyadenosyl B₁₂ - 5' da B₁₂

voie sa place définie parmi les facteurs B₁₂

Pour M.AKHTAR (Comp.Biochem. Physiol. 1969, vol.28,pp.1 à 9) :

1° - " La forme active de la vitamine B₁₂ qui prend part aux réactions biologiques dans lesquelles la vitamine B₁₂ est impliquée est :

- soit le 5' déoxyadenosyl B₁₂
- soit le méthyl B₁₂

2° - " Ces 2 coenzymes contiennent une liaison cobalt-carbone

3° - " Le rôle biochimique de ces 2 coenzymes provient des propriétés particulières de cette liaison cobalt-carbone".

La description, en 1969, chez un nourrisson, d'une maladie rapidement mortelle caractérisée par une acidémie méthylmalonique, accompagnée d'une chute du taux de méthionine sérique et une élévation du taux sérique et urinaire de cystathionine et d'homocystéine, ceci avec des taux normaux de " vitamine B₁₂" au niveau du foie^x, et des taux effondrés de D.B.C. ou 5' da B₁₂ à 10 % de leur valeur normale, a permis d'affirmer que l'extrapolation chez l'homme en cette matière de certains résultats retrouvés chez l'animal était non seulement possible mais nécessaire (S.HARVEY MUDD, HARVEY L. LEOY and ROBERT H. ABELES, " A dérangement in B₁₂ Metabolism leading to homocystinemia, Cystathioninemia and Méthylmalonic Aciduria ", Biochemical and Biophysical Research Communication, Vol 35, n°1 1969 p. 121)- (R.SILBER, C.F. MOLDOW, " The Biochemistry

of B₁₂ Mediated Reactions in Man " The American Journal of Mé-
dicine , vol 48, May 70, p. 549) .

oOo

⌘ La répartition des facteurs B₁₂ au niveau du foie normal, pour
STAHLBERG O Coll. est la suivante :

-(5' da B ₁₂	= 70 %
(	
(Méthyl B ₁₂	= 13 %
(	
(Hydroxocobalamine	= 27 %

(STAHLBERG E.G. , RADNERS, NORDEN A. : " Liver B₁₂ in
subjects with and without Vit .B₁₂ deficiency, a quantitative
and qualitative study " , Scand .5. Haemat. 4,p. 312 ,1967)

I- FORMULE DES FACTEURS B₁₂ ET DU D.B.C.

Cette formule comprend trois éléments, trois régions centrées dans trois plans différents de l'espace autour de l'atome de cobalt central .

1. Sur un plan horizontal, le Noyau Corrine.

Il est commun à toutes les formes de facteurs B₁₂. Il est constitué de 4 noyaux pyrroles disposés autour d'un atome de cobalt central trivalent liant les trois régions de la molécule .

Le nombre de coordinations possibles du cobalt est de 6.
Les ligands satisfaisant ces besoins de coordination sont :

- une liaison covalente avec un azote de l'un des noyaux pyrroles de la Corrine
- trois coordinations avec les trois autres azotes du noyau Corrine
- un lien de coordination avec l'azote en position 3 du nucléotide Benzimidazole situé au dessous du plan du noyau Corrine .
- une liaison ionique covalente cobalt -carbone correspondant à la 3e valence du cobalt par laquelle le cobalt est lié , par exemple ,au groupe C≡N⁺ situé au dessus du plan du noyau Corrine lorsqu'il s'agit de cyanocobalamine. Par réduction chimique, ce groupe C≡N⁺ , ou tout autre groupe des autres facteurs B₁₂ occupant cette même position , au dessus du plan du noyau Corrine, peut être enlevé et les facteurs B₁₂ sont ainsi réduits en un composé brun, vitamine B_{12r} dans lequel l'atome de cobalt est alors dans un état divalent .

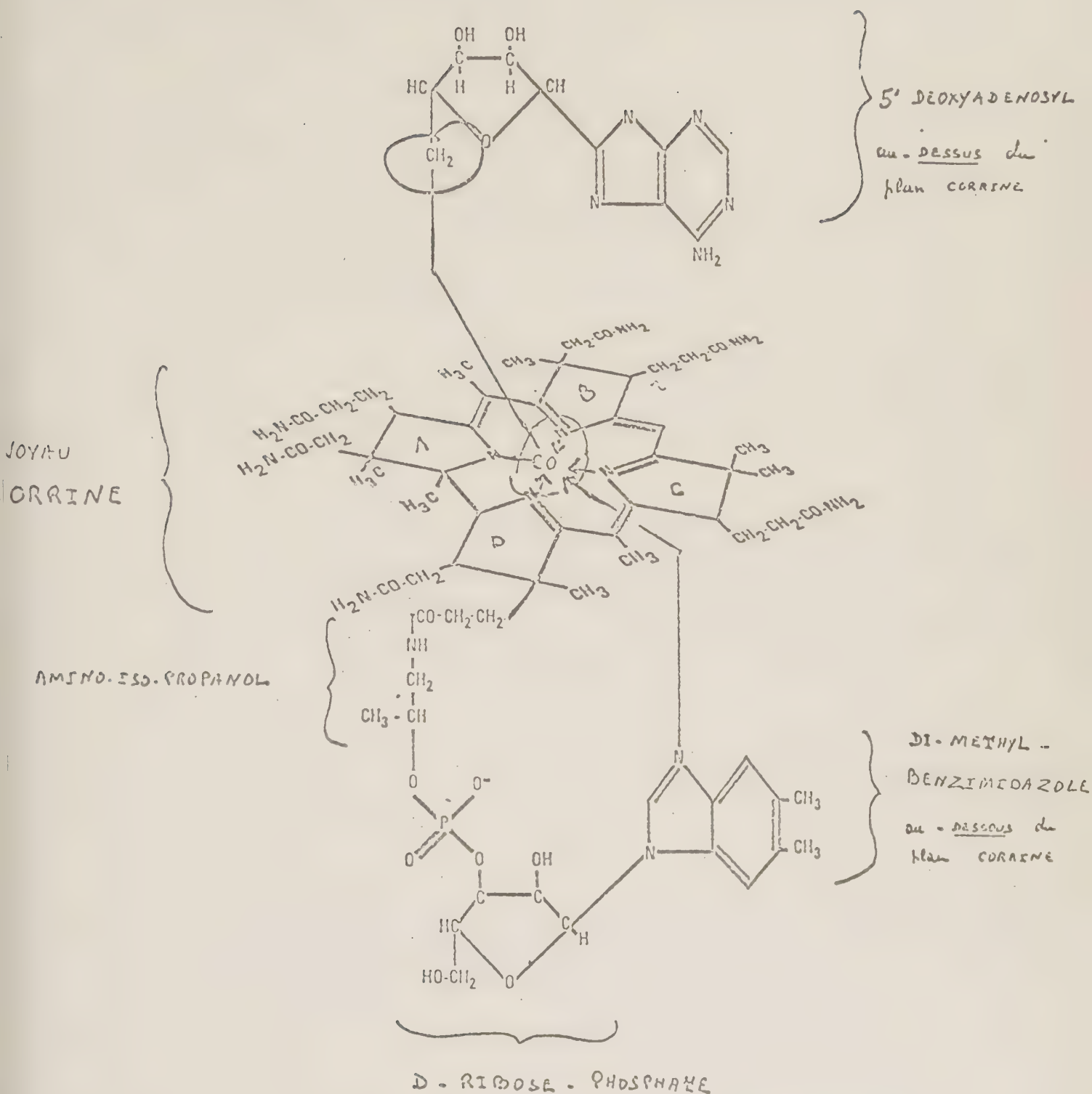


Figure I

Une réduction encore plus poussée peut transformer cet atome de cobalt en un état, cette fois-ci , monovalent B_{12} s .

2. La 2ème région de la molécule est constituée par le Nucléotide Benzimidazole .

Situé au dessous du plan du noyau Corrène et ceci, presque à angle droit, il est constitué par une base :

- le 5-6 diméthyl-benzimidazole
attaché à

- un ribose 3 phosphate par une liaison alpha glucoside

Ce Nucléotide Benzimidazole est connecté au plan du noyau Corrène par deux liaisons

a / un lien cobalt-azote,

que nous avons vu ci-dessus

b / une liaison rattachant le groupe phosphate du ribose 3 phosphate par l'intermédiaire de l'amino-isopropanol à une chaîne latérale d'acide propionique de l'un des 4 noyaux pyrroles, le noyau D .

D'une façon simplifiée au moins l'on peut dire que chez les mammifères, le noyau Nucléotide benzimidazole est commun à toutes les formes de B_{12} .

- Si les deux régions 1. et 2 sont communes aux vitamines B_{12} et coenzymes B_{12} , la région 3 varie, et c'est sur elle que repose finalement l'action physiologique .

3. La 3ème région est constituée par les liaisons covalentes avec la 3ème valence du cobalt . Elle est située au-dessus du plan du noyau Corrine .

4 liaisons covalentes sont possibles :

- Radical $C \equiv N$
- Radical $O H$
- Radical 5' Déoxyadenosyl
- Radical Méthyle

a) . Lorsque cette liaison se fait avec le radical $C \equiv N$, le corps obtenu est la cyanocobalamine actuellement appelé, sans doute à tort , Vitamine B_{12} . " Il s'agit vraisemblablement d'un artefact de synthèse et d'extraction " (C.R. SCRIVER, Pediatrics, Oct 70, n°4 + 46 pp.499-95)- " la cyanocobalamine n'existe probablement pas in vivo " ' (Robert SILBER; Charles F. MOLDOW, -The American Journal of Médecine, vol.48, May 70, pp.549-554).

b). Lorsque cette liaison se fait avec un oxhydrile $O H$, le corps obtenu est l'hydroxocobalamine .

L'hydroxocobalamine est trouvée, semble t'il, à l'état naturel dans les tissus des mammifères (SCRIVER) mais elle ne possède pas la caractéristique principale des facteurs B_{12} ayant une action métabolique, à savoir :

- la LIAISON COVALENTE COBALT- CARBONE
=====

C'est de l'intégrité de cette liaison cobalt carbone que dépendent les propriétés catalytiques, la véritable activité intracellulaire des coenzymes B_{12} :

- 5 - déoxyadenosyl B_{12} (Structure 1 de AKHTAR)
- méthyl coenzyme B_{12} (Structure 1a de AKHTAR) .

c). Lorsque cette liaison covalente avec la 3ème valence du cobalt se fait avec le carbone du groupe méthylène 5' du 5' déoxyadenosyl :

- nous avons le 5' déoxyadenosyl B₁₂ ou da B₁₂
ou structure 1 de AKHTAR
ou D.B.C.

Approximativement les 2/3 de la totalité de la vitamine B₁₂ du foie chez l'homme sont sous forme de da B₁₂ (SILBER) (STAHLBERG & Coll.)

La simple lumière solaire est capable de convertir le 5' déoxyadenosyl B₁₂ en hydroxocobalamine .

d). Lorsque cette liaison covalente avec la 3ème valence du cobalt se fait avec le carbone d'un groupement méthyle isolé :

- nous avons le méthyl coenzyme B₁₂
ou méthyl cobalamine
ou structure la de AKHTAR

5' déoxyadenosyl B₁₂ et méthyl coenzyme B₁₂ sont étroitement liés .

Si approximativement les 2/3 de la totalité de la Vitamine B₁₂ du foie chez l'homme sont sous forme de 5' da B₁₂, la méthyl B₁₂ pour certains auteurs (STAHLBERG) n'en constitue que 5 % Mais il est possible qu'en ce qui concerne la méthyl B₁₂ , une partie des 25 % de l'hydroxocobalamine retrouvée soit simplement de la méthyl B₁₂ transformée au cours de l'analyse en hydroxocobalamine. La méthyl B₁₂ est , en effet, également très sensible à la lumière et se transforme très rapidement en hydroxocobalamine .

II - MODE D'ACTION

Les coenzymes B₁₂ ont deux types d'action :

- . L'un consiste en un rôle dans des transferts d'Hydrogène
- . l'autre en un rôle dans des transports de méthyle .

1- Rôle dans des transferts d'Hydrogène

6 réactions sont ainsi catalysées par des enzymes dépendant de la présence de 5' déoxyadénosyl B₁₂ comme groupement prosthétique impliqué directement dans la réaction :

- glutamate mutase
- dioldéhydrase
- ribonucléotide réductase
- éthanolamine désaminase
- β lysine isomérase
- méthylmalonyl coenzyme A mutase

2- Rôle dans des transports de méthyle

3 réactions sont ainsi catalysées par des enzymes dépendant de la présence de méthyl coenzyme B₁₂ ou méthyl cobalamine :

- enzyme de la synthèse de méthane
- enzyme de la synthèse de l'acétate
- N⁵ méthyl tétra hydrofolate-homocystéine méthyl- transferase

La très grande importance de deux de ces neuf enzymes B₁₂ dépendantes a été démontrée de façon certaine chez l'homme :

- la méthyl malonyl -Coenzyme A mutase
- La N⁵ méthyl tétra hydrofolate -homocystéine méthyl -transferase

1/ Le 5' déoxyadénosyl B₁₂ (structure 1 de AKHTAR) et les transferts d'hydrogène

Ce coenzyme a une autonomie parfaitement reconnue .

- 10 -

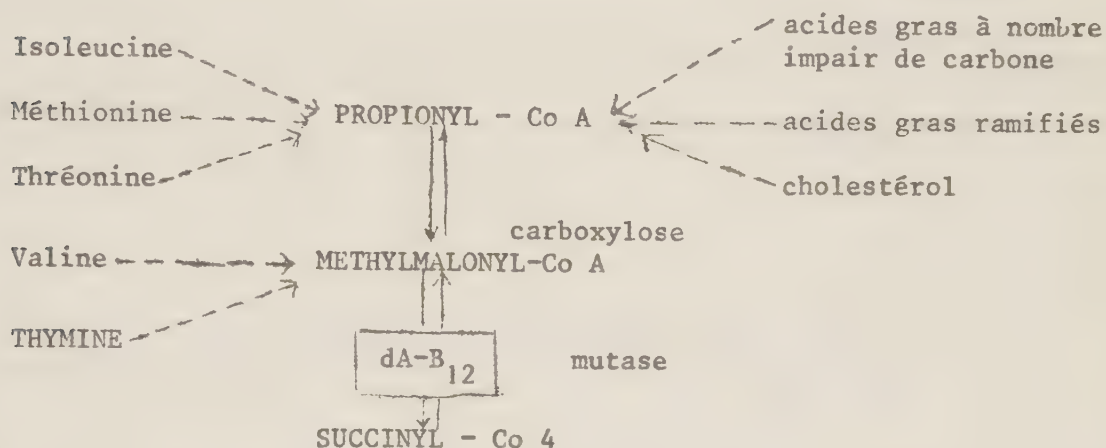
Sa participation comme groupement prosthétique à la méthyl malonyl-coenzyme A mutase a été parfaitement décrite . Son rôle est de permettre la réaction :

L- Méthylmalonyl Coenzyme A $\rightleftharpoons$ Succinyl - coenzyme A

Cette réaction a une importance très grande au cours de tous les processus de néoglucogénèse à partir des acides aminés glucoformateurs suivants : valine, isoleucine, thréonine, méthionine, et dans les processus d'utilisation des acides gras à nombre impair de carbone (cf.tableau suivant) .

PROTEINES

LIPIDES .



TABEAU I

(HSIA & Coll. - Pédiatrics ,Oct.1970, 46 - n°4,pp.497-507)

MAHONEY M.S. ROSENBERG L. E, The Journal of Médecine,vol .48, May 70 p.,584)

2/ La méthyl cobalamine ou méthyl coenzyme B₁₂

ou structure Ia de AKHTAR dans les transports de méthyle.

Position du 5' déoxyadenosyl B₁₂ et de la méthyl cobalamine.

La méthyl cobalamine a une autonomie plus discutée .

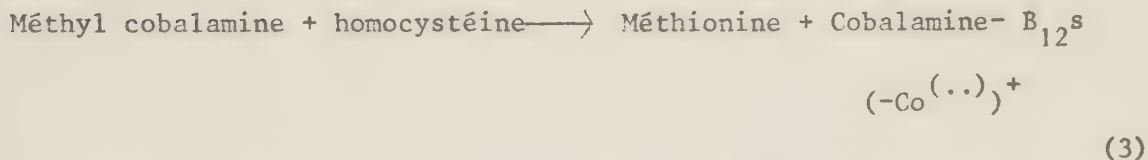
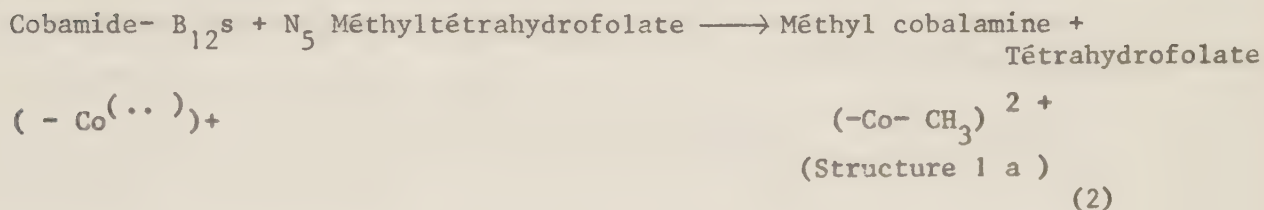
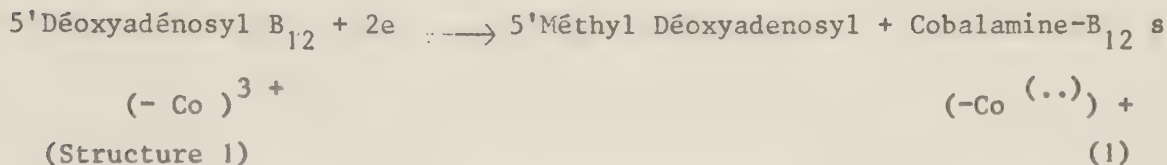
Si, pour SILBER, elle constitue un coenzyme distinct , pour AKHTAR, c'est simplement une étape au cours du mécanisme de transport du groupement méthyl du donneur :

- le N5 Méthyltétrahydrofolate

au receveur :

- 1'homocystéine

D'une façon schématique, les séquences de la réaction proposée par AKHTAR sont les suivantes :



Cette cobalamine réduite monovalente au B_{12}^s fruit de la réaction (3) peut être immédiatement réutilisable pour la réaction 2 .

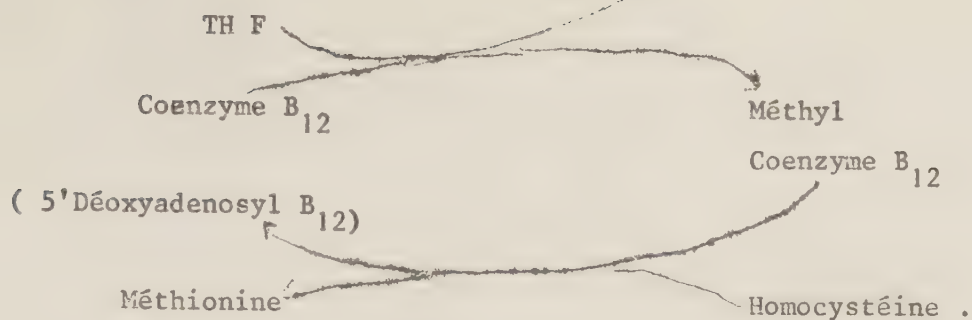
Elle peut aussi se régénérer en 5 da B_{12} en structure 1 .

D'une façon plus simple encore, P.E. GREGOIRE : " Biochimie Pathologique " 1971(Presses -Académiques Européennes, BRUXELLES- Librairie Maloine S.A. PARIS) p. 108, a schématisé cette réaction par la formule ci-après :

Ac N₅ - Méthyl

Ac T H F

- 12 -



Cette réaction nécessite d'ailleurs la présence de traces d'adénosyl -méthionine .

La méthionine issue de cette réaction se transforme aussitôt en adenosyl -méthionine ou " méthionine activée " ou "méthyl actif " .

Le rôle considérable au niveau du métabolisme du groupement méthyl ainsi joué par le 5' déoxyadenosyl B₁₂ apparaît dans le tableau II ci-après .

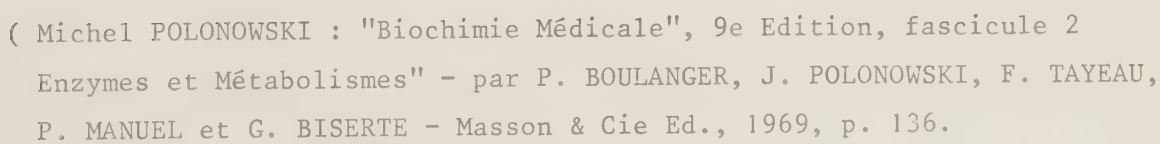


TABLEAU II

Comme on peut le voir sur ce tableau , le 5' déoxyadenosyl B₁₂ est indispensable: - 1

- à la synthèse et au renouvellement de certains phospholipides
- à la biogénèse de la choline et de la bétaine
- à la synthèse du tétrahydrofolate .

Il est également indispensable à la synthèse de la créatine et de la carnitine , comme nous le verrons plus loin .

ET GROUPEMENTS METHYLE

ET GROUPEMENTS METHYLE ET PHYSIOLOGIE MUSCULAIRE

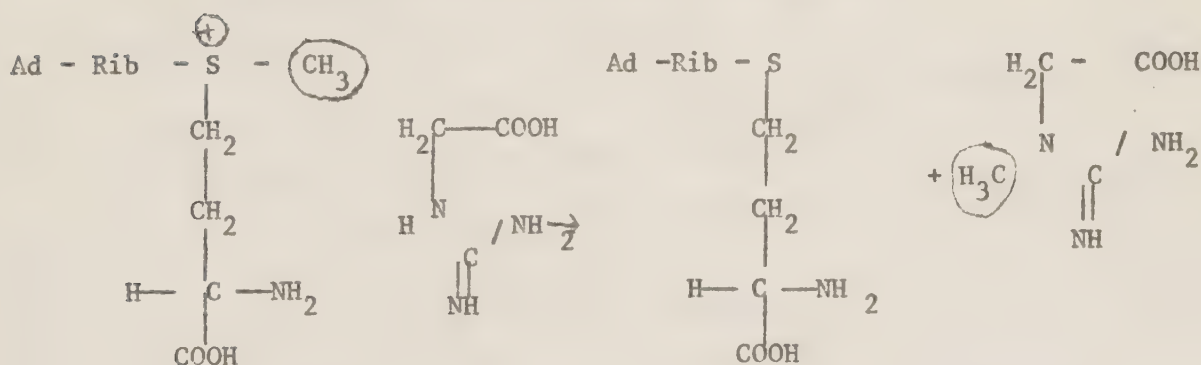
La participation du 5' Déoxyadenosyl B₁₂ à la méthylation de l'homocystéine en méthionine, comme nous venons de le voir, le place, en fait, à un point très important de tous les métabolismes de l'économie du groupement Méthyle.

Ceci peut revêtir un intérêt particulier en physiologie musculaire.

A/ 5' Déoxyadenosyl et créatine phosphate ou phosphagène

La créatine phosphate, on le sait, constitue une réserve d'énergie immédiatement disponible dans le muscle pour régénérer l'ATP qui est la " substance d'action " propre au muscle, dont l'hydrolyse fournit l'énergie nécessaire à la contraction.

On sait, par ailleurs, que le fournisseur le plus important de groupements Méthyle de l'organisme est l'adenosyl méthionine ou " Méthyl actif ". Or, un des exemples souvent cité du rôle de l'adenosyl méthionine est le transport de Méthyl sur l'acide guanidino-acétique pour donner la créatine



Adénosyl méthionine + Acide guanidino-acétique → Adénosyl homocystéine + Créatine.

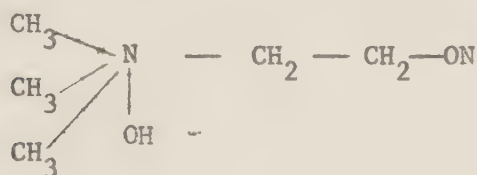
(KARLSON, Biochimie (2ème Ed.-)1970) .

La créatine ainsi formée est alors capable de fixer du phosphate sous forme de liaison riche en énergie. Cette réaction est l'une des plus importantes du métabolisme du muscle .

On sait d'ailleurs que chez le jeune rat, entre la 4^e et la 10^{ème} semaine, au moment de l'apparition de la motricité la plus importante le taux global de créatine corporelle augmente considérablement de 0,85 % du poids du corps à 1,10 % .

Pendant cette phase, le jeune rat est extraordinairement sensible à toute carence en groupement méthyl susceptible en ce moment précis d'entraîner, non seulement une stéatose hépatique(par insuffisance en groupement Méthyl , choline, vitamine B₁₂ ou facteurs lipotropes) mais une néphropathie, une infiltration lipidique du myocarde suivie d'une fibrose, un trouble de l'oxydation des acides gras à chaîne longue, dus à une carence en carnitine .

La formule de la choline est :

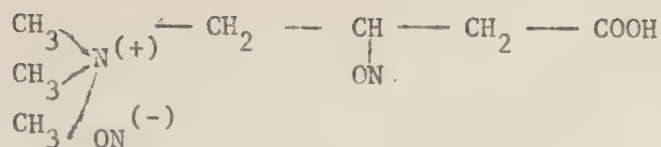


B/ 5' Déoxyadenosyl et carnitine et oxydation des acides gras à chaîne longue par les muscles striés .

Si les groupements Méthyle et les agents indispensables au recyclage de l'adenosyl méthionine, comme le dibenzoïde :

- favorisent la synthèse de créatine, d'où de créatine phosphate ou phosphagène .
- ils sont indispensables également à l'oxydation des acides gras, combustibles des muscles striés et du myocarde, ceci par l'intermédiaire de la carnitine dans la synthèse de laquelle ils jouent un rôle primordial .

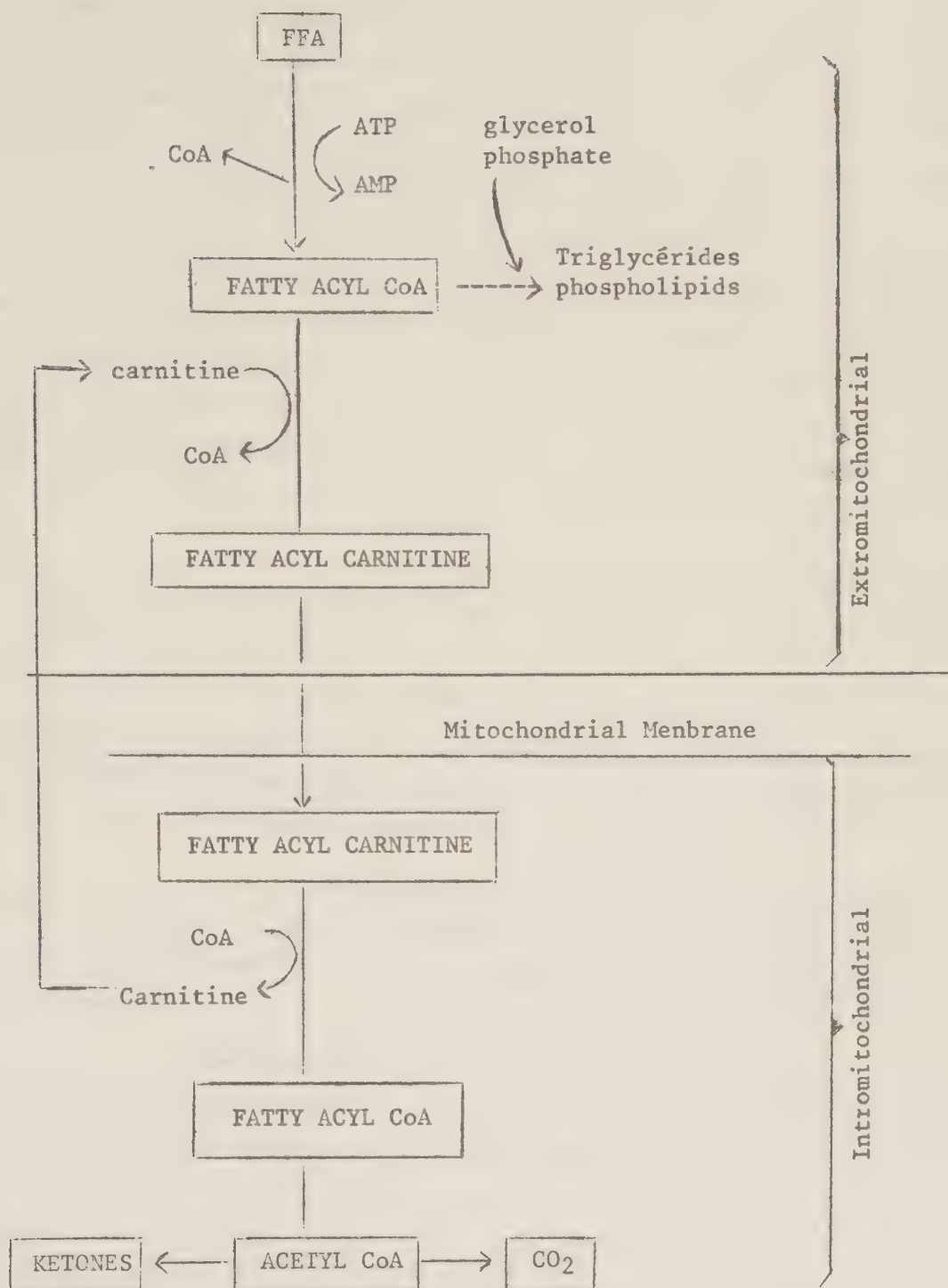
La formule de la carnitine est la suivante :



- 17 -

Il a , en effet, été démontré récemment que la carnitine était un important facteur dans l'oxydation des acides gras à chaîne longue alors qu'elle ne joue pas de rôle dans l'oxydation des acides gras à courte chaîne ou à chaîne moyenne inférieure à C₁₂ (I.B. FRITZ, Adv. Lipid Res., 1 285 (1963).

D'une façon simple, on peut dire que la centrale énergétique de la cellule est la mitochondrie. Pour être transformée en énergie, les acides gras à chaîne supérieure à C₁₂ entre autres, l'acide palmitique, combustible important du myocarde et du muscle strié, doivent pénétrer dans la mitochondrie. Ils ne peuvent y pénétrer que grâce à la carnitine (cF. le schéma ci-après emprunté à N.B. RUDERMAN, C.J. TOEWS, E.SHAFRIR, in " Rôle of Free Fatty Acids in Glucose Homeostasis " , Arch.Intern. Med., Vol. 123 - Mars 69, op. 299-313 .)



(Voir légende page suivante)

L'acyl carnitine transférase catalyse la transformation de l'acyl gras coenzyme A en acyl gras carnitine afin qu'il traverse la membrane mitochondriale. L'acyl coenzyme A de l'acide gras est reformé lorsque l'acide gras est entré dans la mitochondrie. Les acides gras à courte chaîne (10 atomes de carbone ou moins) entrent directement dans la mitochondrie et, de ce fait, leur oxydation ne dépend pas de la présence de carnitine ou d'acyl carnitine transférase .

Or, si la biosynthèse de la carnitine reste très mal connue , les travaux de WOLF G. and BERGER C.R.A. (1961), Arch.Biochem. Biophys, 92 ,360 et BREMER (1961) Biochim. Biophys. Acta 57, 327, ont montré à l'aide de méthionine marquée sur le groupement Méthyle que chez le rat, les groupements Méthyle de la carnitine proviennent du groupement Méthyle de la méthionine. Cette synthèse se fait d'ailleurs à un rythme lent. Elle semble se faire au niveau du foie .

Enfin, les travaux de D.W. YATES et P.B. GARLAND, Biochem Biophys. Res. Comm. 23, 460 (1966), et STRENGTH, S.S. YU et DAVIS (" Récent Research in Carnitine " , G.WOLF Editor, M.I.T. Press, Cambridge, 1965), ont montré que la carnitine des tissus musculaires, en particulier cardiaque , était diminuée dans la déficience en choline et pouvait être augmentée en ajoutant au régime des quantités supplémentaires de méthionine ou de choline .

Or, la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, d'où la synthèse d'adenosyl méthionine ou " méthyl actif " d'où également la biogénèse de la choline, exige du 5' da B₁₂ ou du Méthyl cobalamine .

Pour compléter cette étude, il est intéressant de signaler qu'un trouble métabolique des muscles squelettiques dû à une atteinte de la carnitine palmityl transferase vient d'être décrit, provoquant des crampes musculaires pouvant entraîner jusqu'à une interruption des activités habituelles (W.K. ENGEL, N.A. VICK, C.J.GLUCK R.I.LEVY " A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism " , The New England Journal of Médecine, 26, Mars 70, 282-93 - 697-704).

Enfin, il a été également montré au cours de l'étude du métabolisme d'homogénat de tissus myocardiques de cobaye porteur d'une constriction chronique expérimentale de l'aorte ascendante (donnant une lumière réduite de l'ordre de 5 à 15 %), une diminution de plus de 50 % de l'oxydation des acides gras à longue chaîne. Ceci coïncide avec une diminution très importante de la carnitine libre ou totale d'approximativement 50 % . L'adjonction de carnitine au milieu restaure une oxydation des acides gras à longue chaîne équivalente à celle retrouvée chez le témoin. - 20 .

Toutefois, si l'on ajoute de la carnitine exogène au témoin, on obtient également une augmentation de l'oxydation des acides gras et, cette fois-ci, malgré une addition supplémentaire de carnitine , les homogénats de tissus myocardiques pathologiques ne peuvent oxyder que les 2/3 des quantités d'acides gras oxydés par les tissus témoins. (Benjamin WITTELS et James F. SPANN Jr. - " Défective Lipid Metabolism in the failing Heart ", The Journal of Clinical Investigation, vol.47 1968, pp. 1787-1794)

C/ D. B. C., PHOSPHOLIPIDES, SPHINGOMYELINES

Il est, à l'heure actuelle, démontré (cf. tableau II, page 13) que les coenzymes B_{12} sont indispensables à la biogénèse des phospholipide à choline, lécithines, ou sphingomyélines.

Or de l'intégrité des phospholipides, des sphingomyélines, dépend le bon fonctionnement des membranes cellulaires, une transmission correcte de l'influx nerveux, des informations transmises par le système nerveux.

On a longtemps cru que le turn over des phospholipides était très lent. On ne connaît pas sa vitesse chez l'homme.

Mais on sait que, du moins au niveau du rat, il est beaucoup plus rapide que ce que l'on pensait primitivement : 72 minutes pour la phosphatidylcholine (W. GRIFFITH et N. DYER : "Present knowledge of methyl group in nutrition", Present knowledge in nutrition).

(The Nutrition Foundation, Inc. New-York, 3rd Ed.).

ooo0ooo

De même, on a pu montrer au niveau du cerveau du rat adulte que particulièrement les lécithines et les inositolphosphatides ont une durée de vie relativement courte dans la myéline.

La demie vie de la lécithine (ou phosphatidylcholine) serait de 41 jours, celle des sphingomyélines serait supérieure à 8 mois, (M. E. SMITH, "The turnover of myeline in the adultrat", Biochimies & Biophysica Acta, 164 (1968) pp. 285-293).

IV - ABSORPTION B_{12} ET FACTEURS B_{12}

(J.C. CORCINO, S. WAXMAN, V. HERBERT - "Absorption and malabsorption Vit. B_{12} ", The American Journal of Medicine, vol. 48, May 70).

Il existe des mécanismes à la fois actifs et passifs pour l'absorption des facteurs B_{12} .

- le mécanisme actif nécessite la présence de facteur intrinsèque il a lieu seulement au niveau de l'iléon, il est d'une importance primordiale dans l'absorption de doses physiologiques (2 mcg au moins de Vitamine B_{12}). Ainsi, des premiers 2 mcg de Vitamine B_{12} amenés par l'alimentation, 60 à 80 % sont absorbés grâce à ce mécanisme.

- le mécanisme passif, probablement diffusion simple, prend place au niveau de tout l'intestin grêle. Son rôle ne devient important qu'en présence de très grandes quantités de Vitamine B₁₂, qui n'ont rien à voir avec celles qu'on trouve dans l'alimentation.

A travers ce mécanisme passif, approximativement 1% de la vitamine B₁₂ libre est absorbé (HEINRICH P. C., GABRE E.E., WHANG D.H., WOLFSTELLER B., Z. NATURFORSCH, 20, 1067 (1965).

L'existence de syndrome de Vitamine B₁₂ dépendance ou de 5' da B₁₂ dépendance a permis d'étudier le rapport d'utilisation :

Vitamine B₁₂ injectée

Vitamine B₁₂ absorbée

(Y.E. HSIA & Coll. : "Witamin B₁₂ dépendant méthylmalonicacidurie : amino acid toxicity, long chain ketnuria and protectful effect of Vitamin B₁₂", Pediatrics, vol. 46, 4 oct. 70, pp. 502-503.).

Le malade avait au départ :

- une excrétion d'acide méthyl-malonique dans les urines :
de $0,93 \pm 0,13$ mmoles/kg/jour

pour un regime a 5 g protéine /kg/j

- l'injection de 1000 γ de CN - B₁₂/jour a été nécessaire pour obtenir une excrétion

de 0,31 mmoles/kg/jour

(le malade, à ce niveau, continue à excréter 300 mg d'acide méthylmalonique par 24 heures, pour une excrétion normale chez l'adulte de 5 mg/jour).

- l'absorption de 10 000 γ de CN - B₁₂/jour pendant 4 semaines a été nécessaire pour obtenir une excrétion de :

0,31 mmoles/kg/jour

- l'injection de 5' da B₁₂ à la dose de 1000 γ
a entraîné un abaissement de l'excrétion d'acide méthylmalonique :

à 0,23 mmoles/kg/jour

Le rapport entre doses injectées et doses orales nécessaires est donc de
1/10;

- D. B. C. et NUCLEOPROTEINES

Nous avons vu que parmi les 9 enzymes connues dont l'activité dépend de la présence de coenzymes B_{12} :

- seules, l'existence et la très grande importance de deux d'entre elles a été démontrée de façon absolue chez l'homme :

- . la méthyl malonyl coenzyme A mutase
- . la N^5 méthyl tétra hydrofolate homocystéine
- . méthyl transferase

Pourtant, une série de situations suggèrent un rôle de coenzyme B_{12} dans la synthèse des acides nucléiques. D'une part, l'existence des anémies mégalo-blastiques de BIERMER d'autre part, les travaux de K.K. SANFORD et L.T. DUPREE (Am.N.Y. Sc.112,1964 p.823), à partir de culture de cellules de mammifères sur milieu synthétique.

De même, plus récemment, des travaux de J.C. LANDUREAU (C.R.Acad. Sc. PARIS ,p.270 (29 Juin 1970- 3288 - 3291) " suggèrent l'existence d'une voie alternative que pourrait offrir " les coenzymes B_{12} dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, entre autres au niveau de la méthylation du noyau pyrimidique conduisant à la Thymine, au niveau de la formation du noyau purique.

WALERYCH. et Coll. ont également montré, en utilisant une préparation à base d'enzyme hépatique de rat, qu'une méthyl cobalamine synthétique peut servir comme donneur de méthyle dans la méthylation des A.R.N. de transfert (WALERYCH W.S., VENKATARAMAN S., JOHNSON B.C. " The Méthylation of transfer R.N.A. by Méthyl cobamide " , Biochem. Biophys. Res. Comm. 23 : 368, 1966).

Dans le même temps, une série de travaux ont porté sur le rôle direct ou indirect du $5'Da B_{12}$ chez l'homme, au niveau de la ribonucléotide réductase (SILBER R. à Coll., The American Journal of Médecine, vol. 48, Mai 70- P,549).

"La ribonucléotide réductase" catalyse la conversion des ribo- nucléotides en déoxyribonucléotides, qui sont les substrats nécessaires de la synthèse du D. N.A. Elle constitue un site vraisemblable pour les opérations de contrôle physiologique ou pour les actions d'agents pharmacologiques sur la division cellulaire .

Il est absolument certain que la ribonucléotide réductase d'un certain nombre d'organismes microbiens, vraisemblable que celle des cellules de certains insectes (LANDUREAU) est dépendante de la présence de 5'Da B₁₂ .

Il n'a pas été possible de démontrer une stimulation de la ribonucléotide réductase de l'homme par le 5' Da B₁₂ .

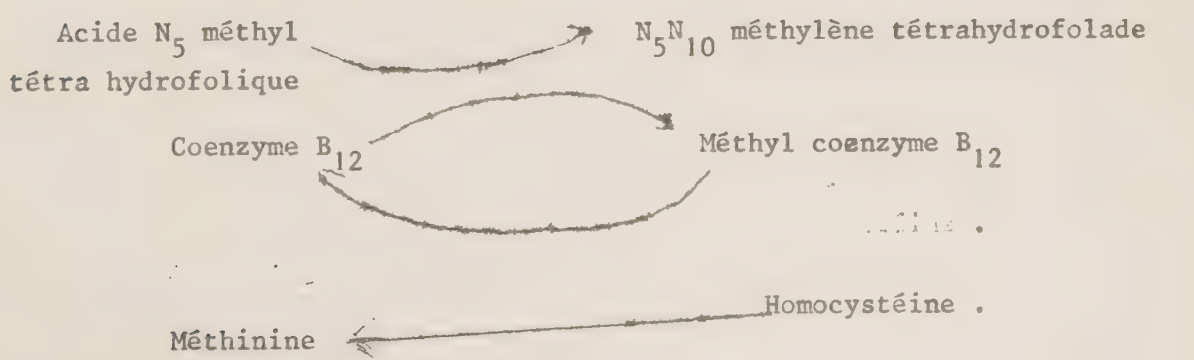
Pourtant, il était démontré dans le même temps qu'il existait au niveau de la moelle des malades présentant une anémie de BIERMER, une altération de la synthèse du D.N.A.

Une dépendance vis à vis du 5' Da B₁₂ de la seule ribonucléotide réductase de la moelle chez l'homme a alors été suggérée (BEEK S.n : " Vitamins Hormons " 26 : 413, 1968).

Cette dépendance n'a pu être démontrée(SILBER R. et Coll. Clin. Res.18 : 416, 1970) .

L'explication suivante a l'indéniable altération de la synthèse de l' A.D.N. au cours de l'anémie de BIERMER est actuellement proposée sur de " considérables évidences " .

Au cours de la méthylation de l'homocystéine en méthionine, méthylation rendue impossible par la carence en structure I du Coenzyme B₁₂ ou 5' Da B₁₂, et plus directement encore en structure I_a ou méthyl cobalamine, trois acteurs sont en présence de façon simplifiée :



En l'absence de coenzyme B₁₂ l'acide N₅ Méthyl Tétrahydrofo-
lique ne peut pas être transformé en N₅ N₁₀ méthylène tétrahydrofolate.
Or, celui-ci est indispensable à la synthèse du thymidilate précurseur
du D.N.A.

De plus, la réaction amenant à la synthèse d'acide N₅ méthyl tétrahydrofolique est pratiquement irréversible, d'où le nom donné à cette hypothèse, de

" METHYLTETRAHYDROFOLATE TRAP "

(NIXON P.F. , BERTINO J.R., : " Interrelationships of Vitamin B₁₂ and Folate in Man " The American Journal of Médecine , vol.48, Mai 70, p.555 561).

Il semble donc que l'on peut conclure, avec de grandes chances
de certitude, avec une " considérable évidence ", que si le mécanisme
par lequel le Coenzyme B₁₂ joue un rôle sur la ribonucléotide nucléase,
et par là, sur la synthèse de l' A.D.N. , n'est peut être pas le même
que chez certains microorganismes, le résultat final est pratiquement
le même .

E X P E R I M E N T A T I O N

I- INTRODUCTION

Le produit a été expérimenté sur des sujets humains qui ont fait l'objet de 2 études :

- une étude clinique
- une étude biologique.

Description de la population .

Parmi les 42 sujets qui ont participé à l'expérimentation, la plupart étaient étudiants à l'I.R.E.P.S. de PARIS, en 1ère et 2ème Année du Professorat d'Education Physique et Sportive .

Ces sujets présentaient un certain nombre de caractéristiques :

1) leur âge : jeune - pour la plupart, âgés de 21 à 23 ans; pour 5 sujets par contre, l'âge variait de 26 à 57 ans .

2) leur entraînement sportif :

Tous les sujets faisaient du sport depuis de nombreuses années (6 ans pour les plus jeunes) et de façon intensive .

Le sport pratiqué était l'athlétisme pour tous avec bien entendu pratique plus importante d'une spécialité, variant de la course de fond jusqu'à la danse, la natation, voire la plongée sous-marine .

D'emblée, nous pouvons signaler qu'il n'a pu être noté de différence significative entre les sujets jeunes et les 5 sujets âgés, tant du point de vue clinique que biologique .

La réponse à leur épreuve ergométrique sur laquelle nous reviendrons, n'a pas été différente chez les jeunes et les moins jeunes .

La pratique des sports différents n'a pas non plus influencé

Il nous faut insister sur le fait que les sujets plus âgés étaient tous de grands sportifs depuis un temps suffisamment long pour que peut être leur vieillissement ne se soit pas révélé aux simples épreuves cliniques et biologiques que nous avons pratiquées .

3) Le sexe : se répartissait en

- masculin pour 33
- féminin pour 9, des 42 sujets .

Parmi les 9 femmes , 1 avait 32 ans, 2 étaient autour de 50 ans.

Or, ces trois sujets de sexe féminin et âgés , ont eu des résultats cliniques et biologiques identiques à ceux des sujets jeunes .

(ceci nous a prouvé doublement que ni le sexe , ni l'âge n'ont influé dans notre expérimentation et que nous n'avons pas eu à en tenir compte dans nos résultats).

II- MODALITES EXPERIMENTALES

- Avant la prise du dibencozide, les sujets ont subi un examen clinique simple, une épreuve ergométrique, une prise de sang et un examen de leurs urines de 24 heures..
- Au terme de cet examen, la dose de dibencozide prescrite a été de 3 gélules par jour (2 le matin, 1 le midi) pendant une durée totale de 1 mois .

Au bout de ce mois de traitement, nous les avons revus et nous leur avons fait subir le même examen .

A) ETUDE CLINIQUE

a consisté en :

- 1 - une mensuration
- 2 - une prise du poids .

3 - un examen spirométrique simple consistant en une mesure - 28 -
de la capacité vitale exprimée en litres que nous avons fait refaire 2 et
3 fois et dont nous avons pris le meilleur résultat .

En effet, la première spirométrie s'est avérée être pratiquement
toujours inférieure à la seconde . Souvent, nous essayions une 3^{ème}
épreuve, parfois meilleure que la seconde et nous nous sommes aperçu
qu'il était inutile de pousser plus loin, car la 4^{ème} spirométrie était
toujours plus mauvaise que les précédentes, ce qui nous semble dû à la
fatigue des muscles thoraciques des sujets .

Nos sportifs en effet connaissant bien cette épreuve d'inspira-
tion forcée suivie d'une expiration forcée, la réalisaient d'emblée très
correctement.

A cet effet, nous avons remarqué que tous nos sujets avaient
de grandes capacités vitales, c'est-à-dire supérieures à celles de sujets
standards de même poids, de même sexe et de même âge .

Si nous avions eu la possibilité de leur faire faire une épreu-
ve de Tiffeneau exprimant le V.E.M.S. (volume exprimé maximum par se-
conde) par rapport à leur capacité vitale, nous aurions peut être eu une
différence chez nos sujets âgés par rapport à nos sujets jeunes . Pro-
bablement aurions-nous noté une chute du rapport de Tiffeneau, logique
avec la diminution de l'élasticité thoracique chez le sujet âgé , mais
cette chute aurait certainement été moindre que celle de sujets de ré-
férence, vu l'entraînement physique de nos sujets .

4- L'interrogatoire faisait préciser trois signes par le sujet

- la " forme " générale: c'est-à-dire l'aptitude du sujet
à réaliser des performances physiques dans son sport favori
ou encore sa facilité à réaliser les exercices courants de
gymnastique .

De plus, tous nos sujets étant étudiants, le terme de "forme"
s'est appliqué également à leur aptitude à réaliser leur
travail intellectuel en même temps que leur activité sportive.
Peut-être, pourrions-nous parler de " tonus général " ce
terme englobant le tonus physique et le tonus intellectuel.

- 29
- le sommeil : chez tous les sujets , nous avons fait préciser la facilité d'endormissement, pour nous aussi importante que le sommeil lui-même. En effet, un des premiers signes de fatigue , voire de surentrainement, est une difficulté à trouver le sommeil, ce qui compte-tenu de l'âge jeune de nos sportifs , est anormal. De même, nous avons fait préciser l'aptitude à la mise en train compte-tenu d'une durée de sommeil normal.

Facilité d'endormissement et " mise en train " facile sont nécessaires pour que nous puissions qualifier le sommeil de normal .

- L'appétit a également été testé dans notre expérimentation.

5- L'examen physique .

A été simplifié par le fait que nos sujets avaient obligatoirement un bon état général, qu'ils étaient régulièrement suivis sur le plan clinique et électrocardiographique .

Notre examen a été pratiqué un matin, avant tout entraînement physique et il nous faut signaler que les sujets étaient à jeun.

Nous avons fait allonger les sujets pendant environ 10 Minutes et nous les avons pris :

- le pouls sur une minute
- la tension artérielle .

6- L'épreuve d'effort .

fut réalisée après la ponction sanguine. Les sujets étaient autorisés s'ils le désiraient , à une prise d'alimentation avant de la subir.

Notre épreuve d'effort a consisté à faire pédaler nos sujets sur bicyclette ergométrique .

Le sujet était assis normalement sur la selle de la bicyclette et nous lui imposions un travail constant à effectuer durant 7 minutes . Les premiers sujets ayant adopté instinctivement un rythme de 60 tours de pédalier à la minute, nous avons gardé ce rythme pour tous .

- 150 watts pour les hommes

- 100 watts pour les femmes, excepté deux cas de sujets féminins plus âgés qui ont travaillé avec une puissance de 60 W. pour l'une et 40 W. pour l'autre .

Cette puissance imposée en watts fut ramenée en Kg force mètre par minute .

En effet :

$$1 \text{ watt} = \frac{1}{9,81} \text{ Kgf m/sec} = 1 \text{ Joule /sec} \\ = 1 \text{ Newton x 1 m/sec.}$$

$$1 \text{ Newton} = \frac{1}{9,81} \text{ Kg force}$$

° Donc, pour 150 watts, la puissance pour 1 minute est de

$$\frac{150}{9,81} \times 60 = \underline{917 \text{ Kg force mètre/min}}$$

° Pour 100 watts, la puissance était de

$$\frac{100}{9,81} \times 60 = \underline{611 \text{ kgf m/min}}$$

° Pour 60 watts, la puissance du travail était

$$\# \underline{367 \text{ Kgf m/min}}$$

° Et pour 40 watts, la puissance était de

$$\# \underline{247 \text{ Kgf m/min}}$$

° La durée de l'épreuve était de 7 minutes pour tous les sujets . En effet, en 7 minutes, les sujets avaient atteint le " steady state" , c'est-à-dire que leur pouls était haut, mais stable .

Chez chacun , nous avons noté au cours de la 5 ème minute d'effort une apparition de la sudation qui se maintenait ensuite jusqu'à la fin de l'épreuve et contemporaine de l'apparition de l'état stationnaire à l'effort .

- Au terme de cette épreuve d'effort, nous avons immédiatement pris le pouls des sujets. Ce pouls d'effort était calculé sur 10 secondes et ramené à la minute .

d'après M; le Professeur SCHERRER : " Physiologie du Travail ".

" Epreuve sous maximale d'Astrand

Estimation de la capacité aérobie maximale "

Astrand et Ryhming (1954) ont établi un monogramme permettant d'estimer la capacité aérobie maximale à partir de modifications physiologiques observées au cours d'une épreuve maximale .

Le sujet réalise un travail sur bicyclette ergométrique ou un step-test (hauteur de marche de 40 cms (homme) ou 33 cms (femme) à gravir à la fréquence de 22,5/mn . On mesure la fréquence cardiaque lorsque l'état constant est atteint .

On porte ensuite sur le monogramme, d'une part la valeur de la consommation d'oxygène correspondant à la puissance du travail réalisé (bicyclette ou step-test) et d'autre part, la fréquence cardiaque mesurée au cours du travail sous maximal; on obtient ainsi graphiquement une valeur probable de la consommation d'oxygène maximale .

Une assez bonne corrélation existe entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques prévues de la capacité aérobie maximale .

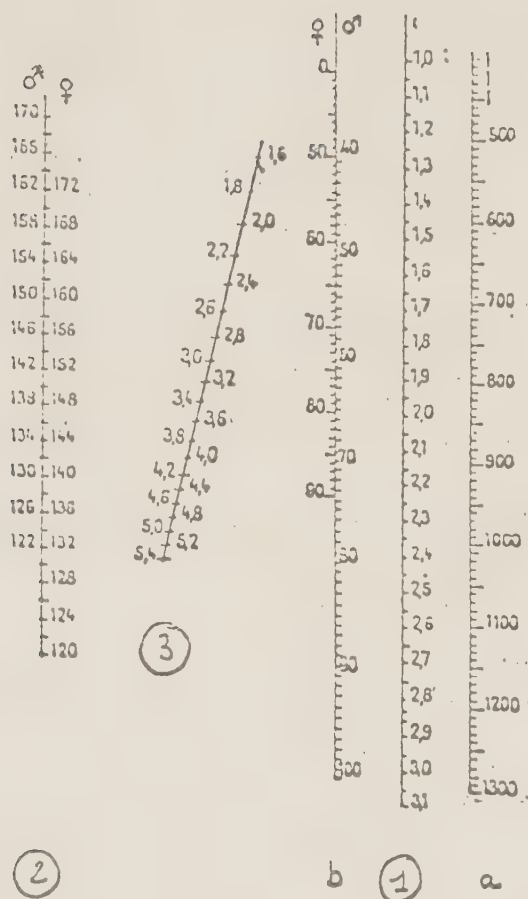
Utilisation du monogramme

1°- Tirer un trait horizontal soit par la valeur de la puissance imposée à l'ergocycle et portée sur l'échelle a - soit par le poids du sujet porté sur l'échelle b, à gauche pour les femmes, à droite pour les hommes. Puis, sur l'échelle n°1 , la valeur de la consommation d'oxygène correspondant à l'exercice effectué .

2°- Tirer une droite passant par la valeur déterminée ci-dessus sur l'échelle n°1 et par la valeur de la fréquence cardiaque relevée au cours du travail musculaire et portée sur l'échelle n°2, à gauche pour les hommes, à droite pour les femmes .

Cette droite coupe l'échelle n°3 où se lit la valeur probable de la consommation d'oxygène maximale " .

MONOGRAMME D'ASTRAND



a - Puissance de l'exercice à l'ergocycle en Kgm/min.

b - Step test : Poids corporel en Kgs

Hauteur de la marche : 33 cm pour les ♀
40 cm pour les ♂

(1) - Consommation d'oxygène correspondante en l/min.

(2) - Fréquence cardiaque en c/min.

(3) - Consommation d'oxygène maximale probable en l/min
ou $\dot{V}O_2$ MAX

La liste des critères choisis a été :

1) dans le sang .

l'urée (T. à l'uréase) en g/l
la glycémie (T. à l'orthotoluidine) en g/l
les protides (T. de Gornall) en g/l
les lipides (T. de Chabrol et Charonnat) en g/l
le taux de prothrombine en %
l'hématocrite en %
l'hémoglobine en g/l
la numération des hématies et des leucocytes par mm³

2) dans les urines

l'urée en g/l et en g/24 heures .

III- RESULTATS EXPERIMENTAUX

=====

1) Tableaux de l'expérimentation

Nos sujets ont été examinés après un mois complet de " traitement " et nous avons reporté tous nos résultats, aussi bien cliniques que biologiques, dans un grand tableau.

La lettre d minuscule signifiant une variation éventuelle et les trois sigles $\equiv$, $\nearrow$, $\searrow$, signifiant respectivement : résultat inchangé, augmentation et diminution .

cf. le tableau dépliant de l'expérimentation .

Ceci nous a permis de faire une statistique très simple et d'établir le pourcentage de sujets réactifs à nos tests .

cf. le tableau des résultats exprimés en pourcentages .

2) Etude des résultats cliniques

1er critère : la taille

Une nouvelle mensuration à la toise, ne nous a, comme nous l'attendions, rien révélé.

Aux erreurs de mesures près, nous pouvons donc assurer n'avoir pas constaté de variation significative et nous avons éliminé ce critère de notre étude.

2ème critère : le poids

LE POIDS (étudié sur 42 sujets)

Variation	:	↗	:	↘	:	≡
	:		:		:	
%	:	62	:	17	:	21

La variation sur 62 % des sujets est significative, d'autant plus que la prise de poids allant de 0,2 à 3,1 kg, se situait en moyenne à 1,5 kg. Par contre, la plus forte baisse de poids se situait à 1,2 kg. Signalons ici le cas d'un de nos sujets qui atteint de gastrite au bout de huit jours de traitement, a perdu 6 kg, mais en avait déjà repris 3 à la fin de l'expérimentation.

3ème critère

LA SPIROMETRIE (étudiée sur 42 sujets)

Variation :	↗	:	↘	:	≡	
%	:	31	:	45	:	24

La chute de la capacité vitale enregistrée dans 45 % des cas, variait de 50 à 400 ml. Parmi les sujets dont la capacité vitale augmentait (31 %), la variation allait de 50 à 600 ml. Aussi, il ne nous a pas été possible de trouver une réponse significative.

LA FORME (étudiée sur 42 sujets)

Variation	↗	↘	≡
%	79	2	24

La variation est nette dans le sens d'une " forme " meilleure. Nous avons à ce moment fait préciser à nos sujets que ce n'était pas tant la possibilité de plus grandes performances sportives que la possibilité d'un bien meilleur rendement intellectuel qui était en cause .

La " mise en train ", le matin s'est avérée plus aisée tant physiquement qu'intellectuellement et nos sujets nous ont signalé d'eux mêmes, une plus grande facilité d'apprentissage intellectuel .

Nous avons englobé sous le terme de " forme " ces éléments différents qui formaient un tout chez nos sportifs de surcroît étudiants .

5ème critère :L'AGRESSIVITE (étudiée sur 42 sujets)

Variation	↗	↘	≡
%	50	0	50

Au départ, nous n'avions pas envisagé ce critère . Ce terme a été "inventé" par la moitié de nos sujets qui s'étaient rendus compte qu'un certain degré de tension, qu'une certaine nervosité les avait atteints dès la seconde semaine de traitement .

Chez bon nombre d'entre eux, cette agressivité s'est traduite par une recherche, un besoin de performance sportive, sans d'ailleurs obtenir une plus grande réussite dans ce domaine ; peut être cette agressivité se confondrait-elle avec ce que les sportifs appellent " Influx " ? Ici, nous rejoignons l'idée que nous avons donnée du terme de " forme " , au point de vue intellectuel .

LE SOMMEIL : PLUS PROFOND ET MOINS LONG

(étudié sur 42 sujets)

Variation	+	-	=
%	33	5	62

Nous avons découvert à l'interrogatoire que la seule variation significative sur le sommeil, était dans le sens d'un raccourcissement du temps et d'une augmentation de la profondeur du sommeil. Cette constatation allait dans le même sens qu'une plus grande facilité de mise en train le matin.

7ème critère :L'APPETIT (étudié sur 42 sujets)

Variation	↗	↘	=
%	50	0	50

La réponse a été très nette dans le sens d'une augmentation de l'appétit , pourtant déjà bon au départ, puisqu'il s'agissait de sujets jeunes et très sportifs .

Nos résultats concordaient d'ailleurs avec ceux du poids.

8ème critère:LA TENSION ARTERIELLE (étudiée sur 42 sujets)

variation	↗	↘	=
%	50	38	12

Ce n'est pas tant une augmentation en valeur absolue de la T. A. , qu'une augmentation de la pression différentielle, dans le sens d'une normalisation de la T. A. qui nous a frappée .

En effet, 50 % de nos sujets augmentaient leur T. A. , mais encore 67 % d'entre eux augmentaient leur pression différentielle ce qui laissait prévoir une meilleure possibilité d'adaptation cardiaque à l'effort .

9 ème critère :

LE POULS DE REPOS (sur 42 sujets)

Variation	↗	↘	≡
%	64	29	7

La réponse fut significative car 64 % des sujets augmentaient leur pouls au repos. Signalons qu'aucun changement n'était intervenu dans l'habitus de nos sportifs .

10ème critère :

LE POULS D'EFFORT (sur 42 sujets)

Variation	↗	↘	≡
%	19	64	17

Nous avons noté une chute significative portant sur 64 % des cas. Attendu qu'il s'agissait de sujets très sportifs ,les pouls à l'effort n'étaient pas très élevés pour l'importance du travail demandé. Malgré cela, nous avons pu noter qu'en moyenne, le pouls chutait d'environ 12 pulsations à la minute, ce fait traduisant un meilleur entraînement .

11ème critère :

LA CONSOMMATION D'OXYGENE MAXIMALE

(sur 42 sujets)

Variation :	↗	:	↘	:	≡	
%	:	64	:	19	:	17

Puisque l'évaluation de cette consommation d'oxygène était basée sur le pouls d'effort, elle variait parallèlement au pouls à l'effort, mais en sens inverse. Son augmentation, pour le même travail imposé avant et après traitement, traduisait une augmentation de l'entraînement sportif et une plus grande possibilité dans l'intensité de l'effort.

3) Etude des résultats biologiques

1er critère :

L'UREE SANGUINE (étudiée sur 39 sujets)

Variation :	↗	:	↘	:	↔	
%	:	51	:	44	:	5

Ayant constaté que l'urée sanguine augmentait dans 51 % des cas, et qu'elle diminuait dans 44 % des cas, il ne nous a pas été possible de tenir compte de notre résultat. Notons que nous n'avons trouvé aucun chiffre qui soit en dehors des chiffres normaux.

2ème critère :

LES PROTIDES TOTAUX

(étudiés sur 39 sujets)

Variation :	↗	:	↘	:	≡	
%	:	69	:	18	:	13

Nous avons constaté une réponse significative, puisque la protidémie s'est élevée dans 69 % des cas. Dans l'ensemble, les chiffres trouvés étaient très élevés, même avant le traitement. Nous aurions peut-être pu affirmer l'anabolisme protidique si nous avions eu la possibilité de réaliser un bilan d'azote correct ; mais les valeurs rencontrées pour l'azoturie n'ont pas été concordantes.

3ème critère :

L'UREE URINAIRE

en g/l sur 34 sujets				en g/l sur 21 sujets			
Variation :	↗	:	↘	:	↗	:	↘
%	59	:	38	:	48	:	52
		:	3	:		:	0

Nous avons essayé de faire un bilan d'azote sur 21 sujets, en tenant compte de l'urée urinaire par 24 heures et de la protidémie, mais les chiffres trouvés n'ont pas été significatifs :

Bilan d'Azote	+	-	ininterprétable
%	42	29	29

4ème critère :

LES LIPIDES TOTAUX
(étudiés sur 39 sujets)

Variation	↗	↘	≡
%	64	31	5

L'augmentation de la lipidémie, établie dans 64 % des cas, a en fait été une normalisation de la lipidémie, très basse au départ ; cette élévation relative n'a pu qu'être bénéfique à nos sujets sportifs.

5ème Critère :

LA GLYCEMIE (étudiée sur 39 sujets)

Variation			
%	26	64	10

Nous avons constaté une diminution de la glycémie de nos sujets d'autant plus significative qu'au départ elle était peu élevée en général, avec 5 valeurs à la limite inférieures de la normale .

6ème Critère

LES HEMATIES SANGUINES (étudiées sur 33 sujets)

Variation			
%	15	73	12

Le nombre des hématies, élevé au d"part, a diminué dans 73 % des cas , mais n'a jamais atteint la limite inférieure de la normale .

7ème Critère :

L'HEMOGLOBINEMIE (sur 33 sujets)

Variation			
%	33	52	15

8ème Critère:

L'HEMATOCRITE (étudié sur 33 sujets)

Variation			
%	18	67	15

Elevé au départ, l'hématocrite, bien que diminué dans 67 % des cas, ne semblerait que s'être normalisé .

9ème Critère :

LE TAUX DE PROTHROMBINE (étudié sur 8 sujets)

étudié sur trop peu de cas

Ce critère n'a pu être retenu, car :

- 4 sujets avaient un hématocrite à 100 % avant traitement et on vu leur résultat inchangé ;
- les 4 autres avaient un hématocrite bas et l'ont normalisé .

10ème Critère

LES LEUCOCYTES SANGUINS (sur 33 sujets)

Variation			
%	36	49	15

Notons que le nombre des leucocytes est toujours demeuré normal .

T A B L E A U R E C A P I T U L A T I F

	Nombre de sujets	% ↗	% = =	% ↘	Résultat Significatif
Poids	42	62	21	17	↗ +
Spirométrie	42	31	24	45	
Forme	42	79	19	2	↗ +
Sommeil	42	33	62	5	
Agressivité	42	5 ⁰	50	0	+
Appétit	42	50	50	0	+
Pouls de repos	42	64	7	29	↗ +
Pouls d'effort	42	19	17	64	↘ +
T.A. de repos	42	50 67% de ces 50% élargis- sent leur différentielle	12	38	↗ +
Urée sanguine	39	51	5	44	
Urée urinaire	34	59	3	38	↗ +
Glycémie	39	26	10	64	↘ +

TABLEAU RECAPITULATIF

(suite)

	Nombre de sujets	% ↗	% : $\equiv$	% ↘	Résultat Significatif
Lipides	39	64	5	31	↗ +
Protides	39	69	13	18	↗ +
Globules blancs	33	36	15	49	
Globules rouges	33	15	12	73	↘ +
Hématocrite	33	18	15	67	↘ +
Hémoglobine	33	33	15	52	↘ +
Taux de Prothrombine	8	50	50	0	+
Urée urinaire g/24 heures	21	48	0	52	

IV - ESSAI DE SYNTHESE

Nous avons essayé de trouver dans les bases biochimiques, une interprétation aux modifications que nous avons constatées au cours de notre expérimentation.

a) L'APPETIT, LE POIDS, LES PROTIDES TOTAUX :

Ces trois critères ont varié dans le sens d'une augmentation et de plus ils ont varié sensiblement dans les mêmes proportions ; aussi pouvons-nous dire que le produit testé était probablement un anabolisant protéique.

Là nous manque une évaluation correcte du bilan d'azote chez ces mêmes sujets, évaluation que nous n'avons pas été capable de réaliser avec nos moyens techniques limités.

b) L'AUGMENTATION DE LA LIPIDEMIE :

Englobait peut-être une augmentation du taux des acides gras, combustibles des muscles striés et du myocarde. Ceci nous permettrait de comprendre l'existence d'une plus grande possibilité de rendement à l'effort traduite par l'élargissement de la pression différentielle tensionnelle, et l'augmentation de la consommation d'oxygène maximale.

L'augmentation de la lipidémie englobait peut-être aussi une élévation du taux des phospholipides, dont le rôle physiologique est important comme solubilisant des triglycérides et ont un rôle dans le Turn Over des membranes ; ceci nous permettrait de comprendre la meilleure transmission de l'influx nerveux.

Cette meilleure transmission de l'influx nerveux serait peut-être elle-même responsable de la meilleure "forme" physique et intellectuelle de nos sportifs ; probablement pourrions-nous également expliquer ainsi l'"agressivité" rencontrée et le fait que le temps de sommeil réparateur puisse être plus bref.

Nous pourrions encore voir ici, une explication de la relative tachycardie rencontrée au repos.

Quant à la baisse de la glycémie, elle pourrait traduire une utilisation plus intense de glucose afin de permettre l'anabolisme protéidique.

A la base de ces notions interviendrait le D.B.C. qui se transforme dans l'organisme en méthylcobalamine au rôle primordial parmi les donneurs de méthyle. Les groupements méthyle étant eux-mêmes nécessaires à la biogénèse de la choline dont la présence semble indispensable à la synthèse de carnitine, qui permet le passage des acides gras dans la cellule.

c) La chute légère du chiffre des globules rouges (et celui de l'hémoglobine) ferait partie de l'anémie dite d'effort.

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié le 5 - 6 Diméthylbenzimidazole - cobamine coenzyme, ou D.B.C., dont il a été dit que se transformant dans l'organisme en Méthyl cobalamine, il jouait un rôle primordial parmi les donneurs de méthyle.

Ce produit a été expérimenté sur des sujets sportifs et pour la plupart jeunes et étudiants au Professorat d'Education Physique et Sportive :

- qui l'on reçu par voie buccale à la posologie de 3 gélules (soit 9 mg), par jour pendant 1 mois ;
- et sur lesquels nous avons pratiqué : un examen clinique, une épreuve d'effort et un examen biologique avant et après traitement.

Cette expérimentation nous a révélé un certain nombre de facteurs positifs qui sont :

- 1) une augmentation de l'appétit dans 50 % des cas,
- 2) une prise de poids dans 62 % des cas,
- 3) une amélioration dans 79 % des cas de la "forme" physique et de l'apprentissage intellectuel,
- 4) l'apparition, sans suggestion de notre part et dans 50 % des cas, d'une certaine agressivité qui s'est révélée bénéfique à la réalisation des épreuves sportives de nos sujets,
- 5) une plus grande facilité pour étudier dans 50 % des cas,
- 6) un sommeil plus profond et plus court, avec meilleure "mise en train" le matin dans 33 % des cas,

- 7) une diminution nette dans 64 % des cas, du pouls d'effort à l'épreuve du bicyclette ergométrique,
- 8) une augmentation de la tension artérielle dans 50 % des cas et parmi ces 50 %, la pression différentielle s'est élevée 2 fois sur 3,
- 9) et dans 69 % des cas, une augmentation des protides totaux dans le sang.

Des travaux ultérieurs nous permettraient de découvrir d'autres éléments ; néanmoins, il nous semble possible d'administrer ce produit avec succès chez les dénutris et les convalescents.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AKHTAR (M) -
The biochemical role of vitamin-B₁₂
Comp. Biochem. Physiol. (1969) - vol 28 - P. 1/9
- 2 - MUDD (S. H.) - LEVY (H. L.) - ABELES (R. H.) -
A derangement in B12 metabolism leading to homocystinemia, cystathio-
ninemia and methylmalonic aciduria
Biochem. Biophys. Res. Comm. (1969) - 35 - N° 1 - P. 121/126
- 3 - SILBER (R) - MOLDOW (Ch. F) -
The biochemistry of B12-mediated reactions in man
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE (Mai 1970) - 48 - P. 549/554
- 4 - STAHLBERG (K. G) - RADNER (S) - NORDEN (A) -
Liver B12 in subjects with and without vitamin B12 deficiency
A quantitative and qualitative study
SCAND. J. HAEMATOL - (1967) - 4 - P 312/320
- 5 - SCRIVER (CH. R) -
Vitamin B12 dependency and cobalt dependent metabolism
Pediatrics (Octobre 1970) - 46 - N° 4 - P. 493/496
- 6 - HSIA (Y. E) - LILLJEQVIST (A. Ch) - ROSENBERG (L. E) -
Vitamin B12 dependent methylmalonicaciduria : Amino acid toxicity,
long chain ketonuria, and protective effect of vitamin B12
Pediatrics (Octobre 1970) - 46 - N° 4 - P. 497/507
- 7 - MAHOMEY (M. J) - ROSENBERG (L. E) -
Inherited defects of B12 metabolism
American Journal of Medicine (Mai 1970) - 48 - P. 584/593
- 8 - GREGOIRE (P. E.) -
La vitamine B12 et le coenzyme B12
Biochimie Pathologique (1971) - Edit. Maloine - P. 794/804

- 9 - FRITZ (IB) -
Adv. Lip. Res. (1963) - 1 - P. 285
- 10 - RUDERMAN (N. B) - TOEWS (C. E) - SHAFRIR (E) -
Role of free fatty acids in glucose homeostasis
Arch. Int. Med. (Mars 1969) - 123 - P. 299/313
- 11 - WOLF (G) - BERGER (C.R.A.) -
Studies on the biosynthesis and turnover of Carnitine
Arch. of Biochemist. Biophysics. (1961) - 92 - P. 360/365
- 12 - BREMER (J) -
Carnitine precursors in the rat
Biochim. Biophys. Acta (1962) - 57 - P. 327/335
- 13 - YATES (D. W) - GARLAND (P. B) -
The partial latency intramitochondrial distribution of Carnitine palmitoyltransferase (E.C.2.3.1.) and the CoASH and Carnitin permeable space of rat liver mitochondria
Biochem. Biophys. Res. Comm (1966) - 23 - N° 4 - P. 460/465
- 14 - STRENGTH (D. R) - YU (S. Y) - DAVIS (E. Y) -
Biosynthesis of Carnitine ; dietary factors that influence concentration of Carnitine in tissues
Recent Research on Carnitine its relation to lipid metabolism
(1965) - P. 45/46
- 15 - ENGEL (W. K) - VICK (N. A.) - GLUECK (C. J) - LEVY (R. I) -
A skeletal-muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism.
The New England Journal of Medicine (26 mars 1970) - 282 - N° 13
P. 697/704
- 16 - WITTELS (B) - SPANN (J. F.) -
Defective lipid metabolism in the failing heart
The Journal of Clinical Investigation (Aout 1968) - 47 - N° 8
P. 1787/1794
- 17 - GRIFFITH (W) -
Present knowledge of methyl groups in nutrition
Present Knowledge in Nutrition (The Nutrition Foundation)
New-Yord - 3rd Ed.

- 18 - SMITH (M. E) -
The Turnover of myelin in the adult rat
Biochimica et Biophysica Acta (1968) - 164 - P. 285/293
- 19 - CORCINO (J. J) - WAXMAN (S) - HERBERT (V) -
Absorption and malabsorption of vitamin B12
The American Journal of Medicine (Mai 1970) - 48 - P. 562.567
- 20 - HEINRICH (Von H. V) - GABRE (E. E) -
Stoffwechselverhalten des anorganischen Kobalts und des in der Vitamin B12-bzw. Vitamin B12-Coenzym-struktur organisch gebundenen Kobalts im Säugetier-Organismus
Z. Naturforsch (Novembre 1964) - 19 - P. 1032/1042
- 21 - SANFORD (K. K) - DUPREE (L. T) -
Activity of vitamin B12 in mammalian cells in tissue culture
ANN. of the New-York Acad. Sciences (1964) - 112 - P. 823/830
- 22 - LANDUREAU (J. Ch) -
Rôle biologique de la vitamine B12 : analyse de l'exigence vitaminique stricte d'une lignée cellulaire d'insectes in vitro
C. R. Acad. Sc. (Paris) - Série D - (29 juin 1970) - 270
P. 3288/3291
- 23 - WALERYCH (W. S) -
The methylation of transfer R.N.A. by methyl-cobamide
BIOCHEM. Biophys. Res. Comm. (1966) - 23 - P. 368
- 24 - BEEK (S) -
Vitamins Hormons (1968) - 26 - P. 413
- 25 - SILBER (R) et Coll.
CLIN. Res. (1970) - 18 - P. 416
- 26 - NIXON (P. F) - BERTINO (J. R) -
Interrelationships of vitamin B12 and folate in man
The American Journal of Medicine (Mai 1970) - 48 - P. 555/561
- 27 - HISATO YOSHIMURA (M. D) -
Anemia during physical training (sports anemia)
Nutrition Reviews (October 1970) - 28 - N° 10 - P. 251/253

28 - CHAILLEY BERT (P) - PLAS (F) -

Les épreuves cardiaques fonctionnelles ; étude clinique, physiologique,
et électrocardiographique

Méd. Educ. Phys. et Sport (1956) - 30 - P. 123/174

29 - ASTRAND (P.O) - RHYMING (1) -

A monogram for calculating of anaerobic capacity from pulse rate during
submaximal work.

J. Appl. Physiol (1954) - 7 - P. 218/221

30 - SCHERRER (J) -

Physiologie du travail, 1 - P. 287

31 - POLONOVSKI (M) -

Biochimie médicale (1969) - 2 - P. 136

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur DUCHE

Vu, le Doyen de la Faculté

PITIE-SALPETRIERE

M. le Professeur CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

